

Aus der Universitätsfrauenklinik Basel

(Dir. Prof. Dr. Th. Koller).

Arbeit unter der Leitung von P. D. Dr. R. Wenner Basel.

# **Kontrolle der «Lipschütz»-Versuche**

(Kastration und Ovarimplantation in die Milz)

an juvenilen weiblichen Meerschweinchen  
unter gleichzeitiger Applikation von gonadotropen  
Hormonen

**Inaugural - Dissertation**

zur Erlangung der Doktorwürde der medizinischen Fakultät  
der Universität Basel

Vorgelegt von

**Kaspar Hofmann** von Weggis Kt. Luzern

Zurzach 1951

---

Buchdruckerei und Verlag J. Schmid



Aus der Universitätsfrauenklinik Basel

(Dir. Prof. Dr. Th. Koller).

Arbeit unter der Leitung von P. D. Dr. R. Wenner Basel.

# **Kontrolle der «Lipschütz»-Versuche**

(Kastration und Ovarimplantation in die Milz)

an juvenilen weiblichen Meerschweinchen  
unter gleichzeitiger Applikation von gonadotropen  
Hormonen

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der medizinischen Fakultät  
der Universität Basel

Vorgelegt von

**Kaspar Hofmann** von Weggis Kt. Luzern

Zurzach 1951

---

Buchdruckerei und Verlag J. Schmid

Von der medizinischen Fakultät Basel genehmigt  
auf Antrag von Herrn Professor Dr. Th. Koller.

Tag der Promotion 5. Juli 1950

Meinen lieben Eltern

Herrn Prof. Dr. *Th. Koller* meinen herzlichsten  
Dank für das Wohlwollen und die Unterstützung,  
die er der vorliegenden Arbeit gewährte.

Ich danke auch Herrn P. D. Dr. *R. Wenner*, so-  
wie Herrn Heinze, Laborant, und allen anderen,  
die mir bei dieser Arbeit behilflich waren.

## EINLEITUNG

Es ist bekannt, dass bei kastrierten Tieren das Hypophysengewicht steigt (Fichéra 1905, Romeis<sup>15</sup>) u. a.) und andere Organe sich in charakteristischer Weise verändern.

Lipschütz versuchte nun eine künstliche Kastration, indem er beim weiblichen Tier nur 1 Ovar aus dem Körper entfernte und das andere in die Milz verpflanzte. Er ging dabei von der Annahme aus, dass die vom implantierten Ovar weiter produzierten Hormone durch den Pfortaderkreislauf direkt in die Leber gelangten und dort zerstört würden, die Hypophyse also nicht erreichten. Andererseits wirkten die gonadotropen Hormone der Hypophyse auf das Ovar in der Milz<sup>12</sup>).

Diese grundlegenden Untersuchungen von Lipschütz ermöglichen es, die wechselseitigen Beziehungen zwischen Ovar und Hypophyse unter neuen Gesichtspunkten zu betrachten.

Um den Text kürzer und einfacher zu gestalten, wird im folgenden ein kastriertes Tier mit Milzovar als «Lipschütz»-Tier («Lipschütz»-Operation usw.) bezeichnet. Dabei bin ich mir bewusst, dass nicht nur Lipschütz mit solcher Versuchsanordnung gearbeitet hat.

## FRÜHERE ARBEITEN

Nähere Angaben über Arbeiten, die dieses Gebiet betreffen, finden sich bei der Parallelarbeit von Fischer<sup>6)</sup>, der diesen Abschnitt eingehender behandelt. Die folgenden Daten mögen nur zur kurzen Orientierung dienen.

### *1. Arbeiten über die Inaktivierung in der Leber.*

Zondek (1934)<sup>18)</sup> verpflanzte das Ovar in das Mesenterium eines kastrierten Tieres. Er bemerkte, dass das Tier nachher ohne Oestrus blieb. In vitro wurden die ovariellen Hormone durch Lebergewebe inaktiviert.

Biskind (1941)<sup>1)</sup> kastrierte Ratten und brachte Oestrogentabletten in die Milz. Die Vaginalabstriche zeigten zuerst einen kurzen, schwachen Oestrus, der sich nach einiger Zeit vollständig und dauernd verlor. Die Tiere mit subc. impl. Tabletten bekamen dagegen einen Daueroestrus.

Biskind und Shelesnyak (1942)<sup>2)</sup> hielten weibliche Ratten bei Vit.-B-komplexfreier Diät. Nach Kastration und Ovarimplantation in die Milz ergab der Vaginalabstrich eine verlängerte oestrusähnliche Reaktion, die mit Vit.-B-Komplexzugabe ausblieb oder doch weniger deutlich war. Bei einigen Tieren hatten sich Verwachsungen mit den Bauchdecken gebildet; diese zeigten einen Oestrus. Der Vit.-B-Komplex förderte also die inaktivierende Tätigkeit der Leber.

Andere Autoren (1947) implantierten kastrierten Affen Oestrogentabletten in die Milz und beobachteten die Vaginalabstriche. Diese zeigten keinen Unterschied zu denjenigen der Kontrolltiere, denen Oestrogen i. m. gegeben wurde. Zudem trat nach Herausnahme der Tabletten die bekannte Follikelabbruchblutung auf. Vit.-B-Komplexdiät hatte keinen Einfluss auf den Abstrich.

Tschopp (1947)<sup>17)</sup> machte auf den Leber-Galle-Darmkreislauf der ovariellen Hormone aufmerksam und bemerkte nach Gallengangunterbindung bei der erwachsenen weiblichen Ratte, dass der Oestrus in einen Daueroestrus überging. Weiter fand er nach der Unterbindung eine niedrigere Konzentration von oestrogen wirksamen Stoffen im Darm. Der

Schwellenwert der die Leber passierenden Stoffe wurde bei einigen Präparaten erheblich heraufgesetzt und der durch das Präparat bedingte Oestrus verkürzt. Die Präparate verhielten sich aber verschiedenartig, so dass er zum Schluss kam, dass ausser der Leberpassage und Abscheidung in die Galle noch ein zusätzlicher Darmfaktor im Spiele sein müsse.

## *2. Arbeiten über die Ovarimplantation in die Milz.*

Lipschütz (1946)<sup>12)</sup> machte auf den Unterschied in der Luteinisation zwischen Maus und Ratte einerseits und Meerschweinchen anderseits aufmerksam. Beim MS. beanspruchen die Veränderungen am Ovar, im Gegensatz zu Maus und Ratte, eine viel längere Zeitspanne zu ihrer vollen Ausbildung.

Die anfänglich zystisch-haemorrhagische Umwandlung der Follikel weicht im 2. Monat den corp. lut., die aber die normale Grösse noch kaum erreichen. Erst nach dem 3. Monat überwiegt die Luteinisation und steigert sich bis zur vollständigen lutematösen Umwandlung, die dann nach dem 10. Monat wieder abnimmt.

*Erklärungsversuche* betr. das «Lipschütz»-Ovar.

Diese lassen sich in zwei Theorien zusammenfassen:

a. Lipschütz (1946). Das Wachstum des Ovars wird verursacht durch die Überproduktion von gonadotropen Hormonen. Das Tier mit Milzovar ist einem kastrierten gleichzusetzen. Die Sekretion der gonadotropen Hormone wird gesteuert durch die im Blut kreisende Menge von ovariellen Hormonen.

b. Gruppe von Autoren: Lausen, Heller (1938)<sup>11)</sup>; Heller, Heller, Severinghaus (1942)<sup>8)</sup>; Jungk, Heller, Nelson (1947)<sup>10)</sup>. Ursache des Ovarwachstums ist das Fehlen von Oestrogenen im Kreislauf. Die Wirkung geht nicht über die Hypophyse, sondern direkt zum Ovar.

Obige Autoren prüften die Hypophyse weiblicher «Lipschütz»-Ratten auf ihren Gehalt an gonadotropen Hormonen. Nach der Theorie von Lipschütz sollte der Gehalt erhöht sein, ähnlich dem der kastrierten Tiere. Dies war jedoch nicht der Fall; im Gegenteil, die «Lipschütz»-Ratten glichen sehr stark den normalen Kontrollen.

Die späteren Untersuchungen von Lipschütz (1948)<sup>13)</sup>, dass nämlich die gleichzeitige Gabe von Oestrogen und Progesteron die bekannten Ovarveränderungen der Tiere verhindern, ist weder für die erste noch die zweite Theorie beweisend.

## FRAGESTELLUNG

Die Auswirkungen der «Lipschütz»-Operation (Kastration und Ovarimplantation in die Milz) ist beim erwachsenen MS. bearbeitet<sup>12)</sup>. Dabei bleibt aber fraglich, wieweit die Veränderungen an Vagina, Uterus und Milzovar durch die Hypophyse oder das implantierte Ovar selbst bedingt sind.

Um diese Frage zu klären, wird die Hypophyse in dieser Arbeit unter veränderte Bedingungen gestellt, indem die Tätigkeit der juvenilen Hypophyse betrachtet wird. Dazu werden gonadotrope Wirkstoffe injiziert und zwar Gesamtextrakt aus Hypophyse (Prægländol), ein Präparat aus Serum schwangerer Stuten (Anteron) und ein Plazentarhormon, gewonnen aus Schwangerenharn (Prolan), in der Absicht, die Tätigkeit der Hypophyse in einer Richtung hin zu ergänzen und zu verstärken. Die Versuche geben vielleicht auch Aufschluss über die gonadotrope Wirksamkeit der juvenilen Hypophyse.

Meine Ausführungen gehen parallel einer Arbeit von Fischer<sup>6)</sup> und basieren zum Teil darauf. Fischer untersuchte erwachsene weibliche MS., die nach Lipschütz operiert wurden (Kastration und Ovarimplantation in die Milz). Die Befunde an den Genitalorganen dieser «Lipschütz»-Tiere sind: Hypertrophie und Hyperplasie der Muskulatur, oedematöse Auflockerung der submukösen Schichten, starke Sekretion der uterinen Schleimhaut und massige Verhornung des Vaginalepithels (im Abstrich Oestrus). Das histologische Bild des Uterus erinnert an eine glandulär-zystische Hyperplasie bei der Frau. Diese Entwicklung wird durch Testosteronpropionat verhindert, das Ovar bleibt normal. Nach Fischer hat dies seinen Grund darin, dass das Testosteron die Hypophyse in der Ausschüttung gonadotroper Hormone hemmt.

## METHODIK

### *1. Versuchsanordnung.*

Es werden juvenile weibliche Meerschweinchen gewählt und in 8 verschiedene Gruppen unterteilt.

*Gruppe A.* Kontrolle von juvenilen Genitalorganen.

Serie von 4 unbehandelten Tieren

„ „ 3 Tieren mit Prolan stark

„ „ 3 „ „ Prægländol schwach

Tötung 2, 4, 6 Wochen nach Beginn des Versuches je ein Tier einer Serie.

*Gruppe B.* Beidseitige Ovariectomie.

Serie von 3 nicht injizierten Tieren

„ „ 3 Tieren mit Prolan stark

„ „ 3 „ „ Præglandol schwach

Tötung 2, 4, 6 Wochen nach Beginn der Injektion je ein Tier einer Serie.

*Gruppe C.* «Lipschütz»-Operation als Kontrolle.

Serie von 8 Tieren, wovon 2, 4, 6, 8 Wochen nach der Operation je 2 getötet werden.

*Gruppe D.* Unilaterale Ovariectomie und Implantation eines Ovars in die Milz.

Serie von 2 Tieren mit Prolan stark

„ „ 2 „ „ Præglandol schwach

Tötung aller Tiere 3 Wochen nach Beginn der Injektion

Serie von 4 Tieren: Ektomie des verbliebenen Ovars nach Auftreten des ersten Oestrus.

Tötung 4, 6 Wochen nach der Ektomie.

Serie von 2 Tieren: Tötung 2 Wochen nach Auftreten des ersten Oestrus.

*Gruppe E.* «Lipschütz»-Operation.

Serie von 3 Tieren mit Præglandol stark

„ „ 3 „ „ „ schwach

Tötung 3 Wochen nach Injektionsbeginn.

*Gruppe F.* «Lipschütz»-Operation.

Serie von 3 Tieren mit Anteron stark

„ „ 3 „ „ „ schwach

Tötung 3 Wochen nach Injektionsbeginn.

*Gruppe G.* «Lipschütz»-Operation.

Serie von 3 Tieren mit Prolan stark.

„ „ 3 „ „ „ schwach

Tötung 3 Wochen nach Injektionsbeginn.

*Gruppe H.* Hypophysektomie.

Serie von 4 Tieren mit vorausgehender «Lipschütz» Operation.

Nachher Hypophysektomie und anschliessend Injektion von Choriogonadotropin.

Serie von 4 Tieren mit vorausgehender unilateraler Ovariektomie und Implantation eines Ovars in die Milz.

Serie von 4 Tieren mit vorausgehender «Lipschütz»-Operation.  
Tötung aller Tiere 11 Wochen nach der Hypophysektomie.

## 2. Behandlung der Tiere.

### a. Durch Injektion.<sup>3)</sup>

*Praeglandol* «Roche», ein Vollextrakt aus Hypophysenvorderlappen des Rindes.

Der Gehalt dieser Extrakte an gonadotropen Hormonen schwankt ausserordentlich. 1 ccm der verwendeten «forte»-Ampullen mag ca. 20 I. E. entsprechen und ist auf 5 gonadotrope R. E. und 150 thyreotrope MS. E. standardisiert.

Dosis stark:  $3 \times 5$  R. E. wöchentlich

„ schwach:  $3 \times 1,5$  R. E. „

*Anteron* Schering, das aus Serum schwangerer Stuten gewonnene Präparat. Etwa 20 R. E. entsprechen 1 I. E.

Dosis stark:  $2 \times 12,5$  R. E. wöchentlich

„ schwach:  $2 \times 5$  R. E. „

*Prolan* Bayer, der gonadotropen Substanz aus Schwangerenharn, die in der Placenta gebildet wird. Das Prolan ist in I. E. standardisiert.

Dosis stark:  $5 \times 50$  I. E. wöchentlich

„ schwach:  $2 \times 25$  I. E. „

Alle Injektionen werden subc. verabreicht, da sich die juvenilen Tiere für die i. m. Injektion nicht eignen.

*Ciba* No. 5390, ist ein Choriogonadotropinpräparat aus Schwangerenharn. Es wird nur bei den hypophysektomierten Tieren angewandt. 1 mgr. = 400 I. E.

Dosis:  $26 \times 0,25$  mgr. während 11 Wochen, d. h. ca. jeden 3. Tag 100 I. E. Dies entspricht meiner Dosis Prolan stark.

### b. Durch Operationen.

Nach *Lipschütz*. Nach einem ca. 1 cm langen Längsschnitt durch das Fell auf der re. Rückenseite, ziemlich medial und gerade am unteren Rippenrand beginnend, wird die Rückenmuskulatur stumpf durchtrennt und das Abdomen eröffnet. Die Tube wird ligiert und das Ovar entfernt. Darauf näht man das Peritoneum samt der Rückenmuskulatur und schliesst auch den Hautschnitt.

Auf der li. Seite wird an korrespondierender, nur etwas mehr lateral gelegener Stelle das Fell auf ca. 2 cm Länge scharf durchschnitten und das Abdomen stumpf eröffnet. Wieder Ligatur der Tube und Freipräparieren des Ovars. Das Ovar legt man in physiol. Kochsalzlösung. Dann wird die Milz gefasst und mit einem schmalen Skalpell in ihrer ganzen Dicke durchstossen. In diesen klaffenden Spalt bringt man das Ovar und hält es fest bis es ohne Hilfe bleibt. Zum Schluss werden Peritoneum, Rückenmuskulatur und Hautschnitt verschlossen. Beide Schnittwunden erhalten einen Jod- und Mastisolanstrich.

**Kastration.** Schnitte am gleichen Ort wie bei der «Lipschütz»-Operation, nur kürzer. Ligatur der Tuben und Entfernung der Ovarien. Verschluss mit Nähten.

**Hypophysektomie.** Das Tier wird vorher nach Lipschütz operiert, usw. Die Hypophysektomie selbst wird von einem Speziallaboranten in der Ciba A. G. besorgt, da sie im allgemeinen und besonders beim MS. einen sehr schwierigen Eingriff darstellt.

Die Operationen werden in Aethernarkose ausgeführt. Das Tier erhält am Morgen kein Fressen. Nach der Operation bleibt es möglichst an der Wärme.

### *3. Kontrollen*

des Körpergewichtes: 1 mal pro Woche und zu Beginn und am Ende des Versuches. Operationsfähig sind die Tiere mit ca. 170 gr. Beim ersten Oestrus haben die Tiere ein sehr unterschiedliches Gewicht, im Durchschnitt ist es 300—350 gr. Das juvenile Stadium dauert 4—5 Wochen.

des Vaginalabstriches. Erstens um die Juvenilität der Tiere zu garantieren und frühreife ausscheiden zu können, zweitens um ev. im Abstrich Ähnlichkeiten mit dem typischen Befund der erwachsenen «Lipschütz»-Tiere feststellen zu können. Abstriche werden jeden 3. Tag gemacht und mit Karbolfuchsin gefärbt. Der Oestrus dauert 3—4 Tage.

### *4. Organuntersuchungen.*

Alle Tiere werden vergast. Histologisch untersucht werden Vagina, Uterus corpus und Cervix, Uterushorn, Ovar in situ, implantiertes Ovar, Hypophyse.

Bei der Sektion werden die Genitalorgane, Implantationen und eventuelle Verwachsungen makroskopisch beurteilt. Die Hypophyse wird gesamthaft mit dem Türkensattel excidiert, fixiert und nach ca. 12stündigem Liegen im Alkohol sorgfältig vom Türkensattel losgeschält und

gewogen. Die Zeit, die man braucht von der Herausnahme aus dem Alkohol über das Ausschälen bis zum Wägen und Ablesen muss immer gleich viel betragen, da der Alkohol verdunstet und dadurch das Gewicht beeinflusst wird. Ich brauche regelmässig 60—70 Sek. Die Hypophyse kann man nicht trocknen, weil dies der histologischen Bearbeitung zu stark schaden würde.

Für die Färbung aller histologischen Schnitte wird die *Tuchecht-gelb*-Schnellfärbung nach *Wallart* verwendet. Andere Färbungen mögen für bestimmte Zwecke von Vorteil sein, tragen aber zur besseren Beurteilung nichts bei. Die Glykogenfärbung der Schleimhäute ist nicht eindeutig genug und ist deshalb nicht zu gebrauchen.

### 5. Kritik der Methoden.

*a. Gastod.* Die histologisch und makroskopisch feststellbare Hyperämie der inneren Organe darf als solche nicht überschätzt werden, da wahrscheinlich ein Teil der Blutfülle als venöse Stauungshyperämie zufolge der Tötung mit Leuchtgas aufgefasst werden muss. Die Hyperämie wird daher nur erwähnt, wenn sie ausgesprochen ist.

*b. Gewichtskurven.* Sie sind nicht nur abhängig von Operation und Injektion, sondern auch vom Zeitpunkt der Wägung. Das Körpergewicht vor und nach der Fütterung differiert um ca. 50 gr. Daher wird darauf geachtet, dass die Tiere morgens bei der Wägung möglichst nüchtern sind. Die Zunahme des Körpergewichtes ist auch verschieden, je nach dem Lieferanten, der das Tier voll oder mager fütterte. Bei uns erhält das Tier eine unbeschränkte Menge. Diese Unterschiede sind oft schon ohne Wägung zu erkennen und können innerhalb zwei Wochen bis zu 100 gr. betragen.

Die Gewichtszunahme pro Woche ist auch unterschiedlich, weil nicht alle Tiere gleichgewichtig sind und die Zunahme im ersten Versuchsalter eine grössere ist. Es wäre daher zu wünschen, wenn immer möglich Tiere mit dem gleichen niedrigen Anfangsgewicht zum Versuch zu gebrauchen.

*c. Verwachsung nach Operation.* Steril zu operieren ist für das Leben des Tieres nicht notwendig, wohl aber zur Vermeidung von Verwachsungen, die den Versuch illusorisch machen. Verwachsungen mit dem omentum majus schaden nichts, weil der venöse Rückfluss des omentums über die Leber geht. Dagegen scheiden diejenigen Tiere aus dem Versuch aus, deren Milzovar Verwachsungen mit der Bauchwand, dem Magen oder dem Nierenfett aufweist, weil das Venenblut dieser Organe die Leber

nicht passiert. Leider sind die verschiedenen Grade der Verwachsung, von der harmlosen fibrösen Verklebung bis zum organisierten Gewebe-einbau nicht genau voneinander abzugrenzen. Bei einiger Vorsicht sind die Verwachsungen aber selten.

*d. Leberinaktivierung.* Wieweit die Hormone des Milzovars in der Leber zerstört werden, ist noch unbestimmt, da dies nicht nur von der Tierart, sondern auch von der Ernährung, bes. Vit.-B-Komplex und der Menge der angebotenen Hormone abhängt. Die Arbeit der Leber stellt demnach eine nicht genau bestimmbare Fehlermöglichkeit dar.

*e. Injektionsart.*<sup>4)</sup> Es ist verständlich, dass eine ölige Lösung subc. verabreicht nicht nur eine erschwerte Resorption mit sich bringt, sondern auch eine reaktive Entzündung, Abkapselung, Verwachsung, sogar Nekrose der Haut. Vielleicht wird eine bessere Resorption erzielt, jedenfalls lassen sich Nekrosen vermeiden, wenn die injizierte Menge (bei Prägländol stark 1,1 ccm!) auf drei bis vier verschiedene Körperstellen verteilt wird.

*d. Hypophysenbeurteilung.* Das Wurfdatum der Tiere ist selten bekannt, da der kleinste Teil aus eigener Zucht stammt. Um trotzdem einen gewissen Anhaltspunkt über das Alter zu haben, wird das Endgewicht an Stelle des Alters genommen und damit das Gewicht der Hypophyse verglichen. Wie oben erwähnt, sind aber diese Körpergewichte schwankend. Um diese Ungenauigkeit in künftigen Versuchen vermeiden zu können, geht mein Vorschlag dahin, die Gesamtlänge des Tieres zu messen und als Anhaltspunkt für sein Alter zu gebrauchen. Nur wenn man diese feste Relation besitzt, kann das Hypophysengewicht beurteilt werden.

## ERGEBNISSE

### A. Makroskopische und histologische Sektionsbefunde

#### I. Kontrolle der juvenilen Genitalorgane

##### 1. Nicht behandelte Tiere

*a. Vagina.* Sie besitzt einschichtiges Schleimepithel aus Zylinderzellen mit mittelständigen, chromatinhaltigen Kernen. Die äussere Längs- und innere Quermuskulatur ist wenig entwickelt. Das Lumen ist weit, da nur spärlich Falten vorhanden sind. (Abb. 1)

*b. Uterus.* Die Cervix bietet ein ähnliches Bild wie die Vagina, nur sind die Kerne der Schleimzellen basal gelagert und grösser. Das Bindegewebe tritt gegenüber der Muskulatur zurück. Die Uterushörner zeigen kubisches

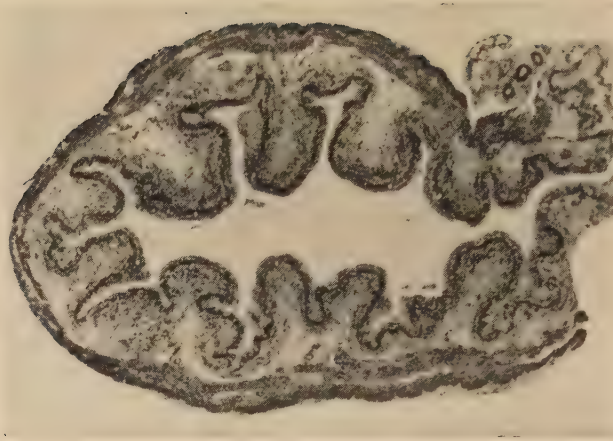


Abb. 1:  
Juvenile Vagina eines unbehandelten Tieres.  
Vergr.  $4,4\times 2$

Oberflächenepithel; der Zelleib ist klein und ganz vom grossen Kern ausgefüllt. Das weite Lumen ist geradlinig begrenzt und ohne vorragende Falten, die tubulären Drüsen selten und gestreckt. (Abb. 2)

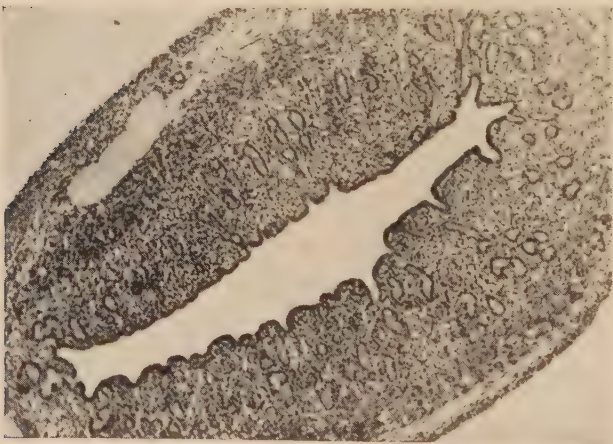


Abb. 2:  
Querschnitt durch Uterushorn eines unbehandelten Tieres.  
Vergr.  $10,0\times 2$

c. Ovar. Es weist nur Follikel auf, meist Primär- oder Tertiärfollikel. Das stratum granulosum folliculi ist überall breit ausgebildet, das cavum folliculi eher klein. (Abb. 3)

## 2. Prolan stark während 2, 4, 6 Wochen

Makroskopisch erscheinen beim länger behandelten Tier die Ovarien ver-

grössert und gelblich-weiss. Die Genitalorgane, besonders die Uterushörner sind mittelstark hypertrophisch.

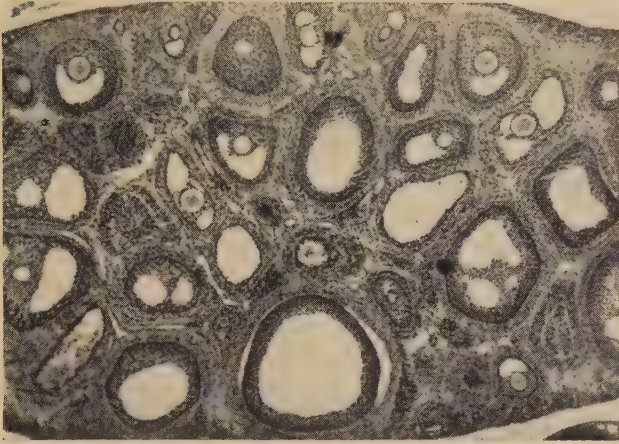


Abb. 3:  
Ovar eines  
juvenilen  
unbehandelten  
Tieres.  
Vergr. 4,4×2

*a. Vagina.* Das zylindrische Schleimepithel ist mehrschichtig, die Zellkerne sehr klein, teilweise wie geschrumpft und der Zelleib prall gerundet vom Sekret. Das enge Vaginallumen ist ganz mit Schleim und Leukozyten gefüllt und die Schleimhautfalten zu einem wirren Bild verzweigt. Innere und äussere Muskelschicht sind stark verdickt.

*b. Uterus.* Die Cervix hat mit der Vagina Ähnlichkeit in Fältelung, Schleimgehalt der Zellen und Verdickung der Muskulatur; nur ist das Epithel einschichtig, hochzylindrisch und die kleinen Kerne basal gelegen. Der Uterus fällt auf durch die starke Hyperaemie, besonders der submukösen Schicht. Die Gefässe sind erweitert und ihre Wandung verstärkt. Das Schleimepithel hat sich zu zylindrischen Zellen erhöht, die häufig helle Sekretvakuolen aufweisen.

Die Falten stehen deutlich in das verkleinerte Lumen vor.

*c. Ovar.* Das interstitielle Bindegewebe wird von den vorherrschenden Thekaluteinzellen auf schmalste Stränge zusammengedrückt. Daneben sind einzelne kleinere Follikel zu sehen. Die Anzahl der Primordialfollikel ist zurückgegangen. Die Tubenmuskulatur nimmt an der Hypertrophie von Uterus und Vagina teil.

### *3. Praeglandol schwach während 2, 4, 6 Wochen*

Makroskopisch bleiben die Genitalorgane, besonders der Uterus im Wachstum zurück.

a. *Vagina*. Die Schleimhaut zeigt mässige Fältelung, sie besitzt mehrschichtig angeordnete Zylinderzellen mit gerundetem Zelleib und abgeplatteten, wandständigen Kernen. Darunter ist das submuköse Bindegewebe vermehrt, während die Muskulatur leicht atrophiert.

b. *Uterus*. Er hat im corpus einschichtiges, hochzylindrisches Epithel mit basaler Kernstellung. Die Hörner zeigen kubisches Epithel. Die nicht zahlreichen tubulären Drüsen verlaufen gerade, bieten aber doch ein unruhiges Bild.

c. *Ovar*. In den Randzonen bemerkt man viele Primordialfollikel; Sekundär- und Tertiärfollikel sind weniger häufig. Das bindegewebige Stroma nimmt ziemlich viel Platz ein. Thekaluteinzellen oder sogar corp. lut. sind nirgends zu sehen.

#### *Zusammenfassung:*

Vagina. Beim Prolan-Tier herrscht vor ein aktives Bild mit Hypertrophie und Hyperplasie, während das Praeglandol-Tier gegenüber dem normalen atrophisch erscheint.

Uterus. Er hat die gleichen Veränderungen wie die Vagina, nur ausgesprochenener.

Ovar. Nur beim Prolan-Tier finden sich luteinisierte Zellen, das Praeglandol-Tier zeigt eine Vermehrung des bindegewebigen Stromas.

## **II. «Lipschütz»-Operation als Kontrolle**

### *1. Tötung 2 Wochen nach der Operation*

a. *Vagina*. Die Falten ragen verdickt und klumpig in das weite Lumen vor. Die Muskulatur ist als schmaler, zweiteiliger Saum zu sehen. Die zylindrischen Schleimzellen sind mit grossen mittelständigen Kernen ausgestattet.

b. *Uterus*. Die Cervix besitzt hochzylindrisches Epithel, weites Lumen mit geradliniger Begrenzung. Die Drüsen- und Muskelschicht des Uterus ist schmal, das Epithel kubisch.

c. *Milzimplantation*. Das Ovar ist fast vollständig von fibrösem Bindegewebe ausgefüllt. Es sind noch andeutungsweise atretische Follikel zu sehen. Nur die Primordialfollikel scheinen an Zahl und Beschaffenheit unverändert.

## 2. Tötung 4 Wochen nach der Operation

a. *Vagina*. Sie ist von hochzylindrischen Schleimzellen mit mittelständigen, intensiv gefärbten Kernen ausgekleidet. Die Falten stossen plump vor und lassen kaum Raum für ein freies Lumen. Die Muskelschicht bleibt schmal.

b. *Uterus*. Im corpus ist zylindrisches Schleimepithel vorhanden mit ruhigen basalen Kernreihen. Die Hörner sind im Gesamtanblick eher klein. Das kubische Epithel wie auch die Muskulatur und das dazwischenliegende Bindegewebe sind ausserordentlich kernreich.

c. *Milzimplantation*. Im Ovar findet man nur vereinzelt Primordialfollikel. Die Tertiärfollikel sind erweitert und gegeneinander abgeplattet.

## 3. Tötung 6 Wochen nach der Operation

Makroskopisch erscheint beim Tier im Prooestrus eine Hypertrophie des Uterus, weniger der Vagina. (Abb. 4)

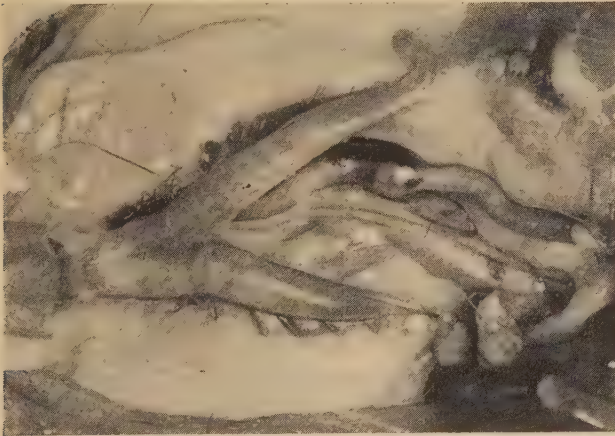


Abb. 4:

Uterushörner,  
corpus und  
Vagina eines  
nach Lipschütz  
operierten  
Tieres nach  
der 6. Woche.  
Ca. nat. Grösse  
Hypertrophie  
und Kontrak-  
tion der  
Muskulatur.  
Starke Gefäss-  
versorgung.

a. *Vagina*. Sie lässt eine Vergrösserung und Vergröberung der Schleimhautfalten erkennen. Die Schleimzellen mit den mittelständigen Kernen sind zylindrisch; beim Tier im Prooestrus sieht man wie sich das Schleimepithel im Zusammenhang zu lösen beginnt, während sich von unten eine teils schon Hornlamellen tragende Plattenepithelschicht nachschiebt. Die Submukosa ist oedematös verdickt. Die Stärke der Muskulatur entspricht der Norm.

b. *Uterus*. Er zeigt kubisches Schleimepithel mit runden Kernen. Das Gewebe ist gut durchblutet. Die tubulären Drüsen verlaufen gerade-

gestreckt in die Tiefe und enthalten im Lumen kein Sekret. Anders das Tier im Prooestrus: Cervix und corpus sind stark vergrößert, das Bindegewebe gequollen, die tubulären Drüsen gewunden und kleinzystisch erweitert, die Schleimzellen hochzylindrisch.

*c. Milzimplantation.* Auffallend sind die im Stroma verteilten Thekaluteinzellen. Die Primordialfollikel sowie die Tertiär- und Sekundärfollikel haben nichts besonderes.

Beim Tier im Prooestrus sind auf dem Schnitt zwei grosse, nicht ganz frische corp. lut. zu sehen. Die wenigen Follikel sind zum Teil klein- und grosszystisch erweitert. Das bindegewebige Stroma herrscht vor. Die Primordialfollikel sind fast ganz verschwunden.

#### 4. Tötung 8 Wochen nach der Operation

Jedes Tier bekam einige Tage vor der Tötung seinen durch den Abstrich festgestellten Prooestrus. Makroskopisch lässt sich eine mässige Hypertrophie von Uterus und Vagina feststellen.

*a. Vagina.* Sie zeigt die typische Schleimhautreaktion des Oestrus: Dicke Schichten von Plattenepithel, basal mit basophilen, nach dem freien Lumen hin immer mehr azidophilen Zellen, bzw. massigen sich abschilfernden Hornsträngen. Die Papillen des Choriums sind durch das wuchernde str. germinativum zu schmalen Faserbündeln zusammengedrängt. Die Epithelfalten sind grobwulstig. Die gut durchblutete Subkutis wird zu einem schmalen Bindegewebsstreifen gepresst. Die innere und äussere Muskelschicht ist hypertrophisch. (Abb. 5)

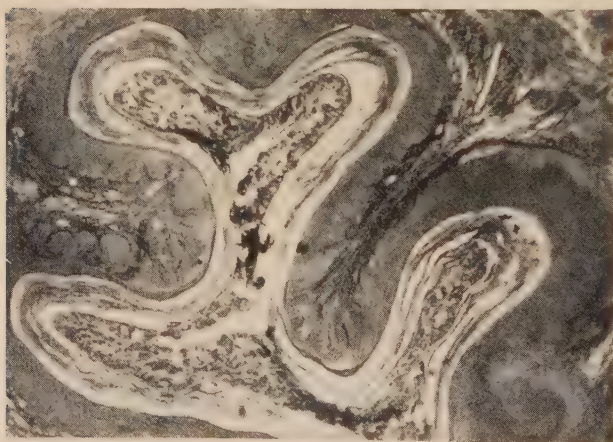


Abb. 5:  
Vagina eines  
«Lipschütz»-  
Tieres nach  
der 8. Woche.  
Massige  
Faltenbildung,  
breite Platten-  
epithelschicht,  
Hornlamellen  
im Lumen.  
Vergr. 4,4×2

b. *Uterus. Cervix.* Die hochzylindrischen Schleimdrüsen mit den basalen kleinen Kernen bieten ein sekretorisch aktives Bild. Der ganze Uterus ist hyperaemisch, zwischen den Drüsengängen ist das Gewebe von Leukozyten infiltriert, die Drüsen selber sind stark gewunden. (Abb. 6)

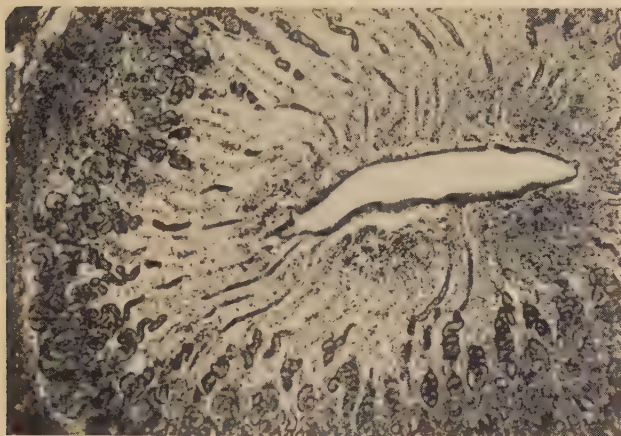


Abb. 6:  
Uterushorn im  
Querschnitt.  
Sekretions-  
stadium,  
oedematöse  
Auflockerung.  
Vergr.  $4,4\times 2$

c. *Milzimplantation.* Sie fällt auf durch die zystisch-hämorrhagischen Follikel. Im Stroma sind einige Luteinzellen verteilt. Primordialfollikel sind sehr selten. (Abb. 7)

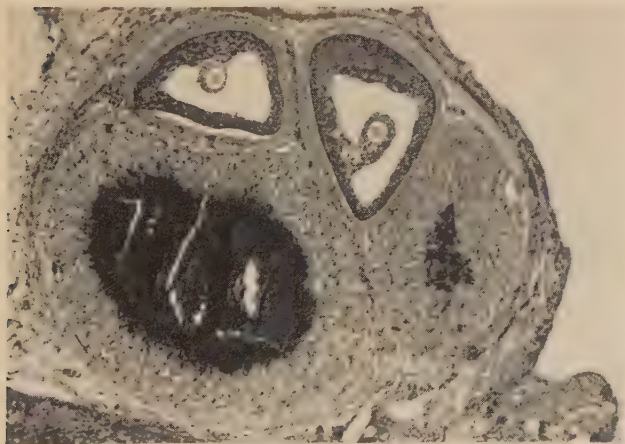


Abb. 7:  
Milzimplanta-  
tion. Grosse  
haemorrhagi-  
sche  
Luteinzysten.  
«Lipschütz»-  
Tier nach  
der 8. Woche.  
Vergr.  $10,0\times 2$

#### *Zusammenfassung:*

Vagina und Uterus. Der Befund ändert sich vom juvenilen mit niedrigem

Schleimepithel ausgekleideten Organ bis zum typischen oöstrusähnlichen Bild der «Lipschütz»-Tiere mit mässiger Hypertrophie des Genitalschlauches. Diese Entwicklung geht zuerst langsam, dann aber plötzlich rasch ansteigend.

*Milzimplantation.* Sie zeigt eine fibröse Umwandlung mit starkem Rückgang der Sekundär- und Tertiärfollikel und dem Vorherrschen der Primordialfollikel. Später verschwinden die Primordialfollikel fast ganz und die übrigen Follikel werden langsam aber stetig zystisch; es treten Thekaluteinzellen auf, bis nach zwei Monaten die ersten hämorrhagischen Luteinzysten zu beobachten sind.

### III. Beidseitige Ovariectomie

1. *Kontrolle.* Tötung 2, 4, 6 Wochen nach der Kastration.

Makroskopisch lassen die Tiere eine starke Atrophie der Genitalorgane erkennen.

a. *Vagina.* Das Schleimepithel wird kubisch, die Zellen gross und hell, die Falten plump. Die Vaskularisation tritt stark zurück. Von den Muskelschichten verschmälert sich besonders die innere.

b. *Uterus.* Cervix und corpus bieten das Bild eines niederen kubischen Epithels von inaktivem Charakter. Die Drüsen sind unregelmässig zerstreut. Die Muskelschichten sind atrophisch, das Bindegewebe herrscht vor.

2. *Prolan stark.* Tötung 2, 4, 6 Wochen nach Injektionsbeginn. (Abb. 8)



Abb. 8:

Genitalorgane  
eines kastrier-  
ten Tieres  
nach 6wöchig.  
Behandlung  
mit Prolan  
stark.  
Atrophie.  
Nat. Grösse.

*a. Vagina.* Sie gleicht ganz der des nicht gespritzten Tieres. Einzig die Schleimzellen sind zylindrisch und im Vaginallumen findet sich stets mehr oder weniger Eiter und Schleim.

*b. Uterus.* Cervix und Uterus lassen die Atrophie gut erkennen. Das Gewebe ist noch stark durchblutet. Die Schleim produzierenden Zellen zeigen noch einige Aktivität.

*3. Præglandol schwach.* Tötung 2, 4, 6 Wochen nach Injektionsbeginn.

*a. Vagina.* Sie scheint schlaff zusammengesunken. Die schmalen Muskelbänder sind vom Bindegewebe durchsetzt. Im Lumen findet sich eitriges Sekret. Die beinahe kubischen Schleimzellen sind einschichtig angeordnet.

*b. Uterus.* Er bietet in der Anordnung der tubulären Drüsen ein unruhiges Bild. Die sekretorischen Merkmale und die Muskelatrophie sind aber gleich wie beim unbehandelten Tier.

#### *Zusammenfassung.*

In Bezug auf die starke Atrophie der Vaginal- und Uterusmuskulatur gleichen sich alle Tiere. Das Prolan vermag die sekretorische Tätigkeit der Drüsen nur leicht zu stimulieren. Die Injektion von Præglandol bleibt ohne Wirkung. Das Vaginalsekret aller Tiere ist vermehrt und leukozytenhaltig.

### **IV. Unilaterale Ovariektomie und Ovarimplantation**

#### *1. Prolan stark während 3 Wochen.*

Makroskopisch sieht man dicke, kontrahierte Uterushörner. Eine beträchtliche Volumenzunahme ist auch am corpus und an der Vagina festzustellen.

*a. Vagina.* Das vielschichtige, schleimbildende Zylinderepithel grenzt in der Tiefe an frisch verhornendes Plattenepithel. In den massigen Faltenbildungen ist das Stroma hyperaemisch und oedematös. Die Muskelfasern sind vermehrt.

*b. Uterus.* Die cervix bietet ein besonders schönes Bild prallgefüllter Schleimzellen und feinsten Verzweigungen. An den Hörnern ist wiederum die Ringmuskulatur am meisten beteiligt an der Hypertrophie. Das histologische Bild entspricht der Aktivität der Vagina.

c. *Milzimplantation*. Neben der Fibrosis und Verkleinerung des Ovars sieht man wohl einige Primordialfollikel, aber nur vereinzelt Sekundär-  
follikel; Tertiärfollikel überhaupt nicht, sondern einzig zu kleinern Hau-  
fen angeordnete, luteinisierte Zellen. (Abb. 9)

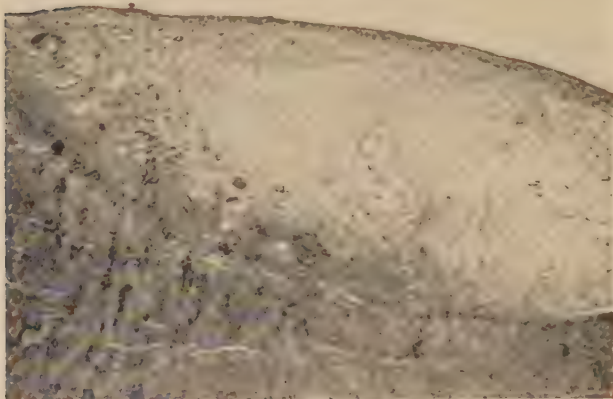


Abb. 9:

Milzimplanta-  
tion. Unilat.  
Ov. ektomie  
und Milzimpl.  
Nach 3wöchig.  
Behandlung  
mit  
Prolan stark.  
Vollständige  
Atrophie.  
Weder  
Follikel noch  
Luteinzellen.  
Vergr. 4,4×2

d. *Ovar in situ*. Es ist stark vergrößert und ausser wenigen zystisch er-  
weiterten Tertiärfollikeln ganz lutematös umgewandelt. (Abb. 10)

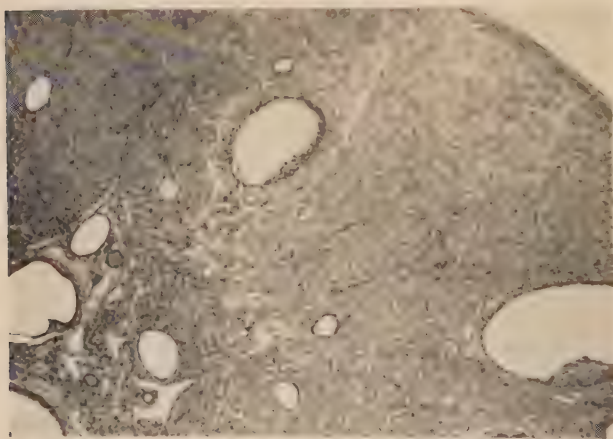


Abb. 10:

Ovar in situ.  
Unilat. Ov.  
ektomie und  
Milzimplant.  
Gleiches Tier  
wie in Abb. 9.  
Totale Luteini-  
sation auch  
der klein-  
zystisch erwei-  
terten Follikel.  
Vergr. 4,4×2

2. *Præglandol schwach während 3 Wochen.*

Makroskopisch sind die Genitalorgane, verglichen mit denen eines nor-  
malen Tieres, unterentwickelt.

a. *Vagina*. Sie besitzt ein weites, zum Teil mit eitrigem Sekret angefülltes Lumen, in das die Falten kaum vorragen. Da die Submukosa und die Muskularis sehr schwach ausgebildet sind, macht die Vagina den Eindruck eines dünnen, schlaffen Schlauches.

b. *Uterus*. Die Uterushörner sind klein und erinnern auch histologisch ganz an diejenigen eines kastrierten Tieres.

c. *Milzimplantation*. Sie ist fibrös umgewandelt. Man findet das Ovar ohne Primordialfollikel, mit wenigen Tertiärfollikeln, deren Zellen teilweise luteinisiert sind. Der implantierte Tubenteil besitzt schmale Muskulatur und einschichtiges, niederes Flimmerepithel mit länglichen Kernen in ruhiger, palisadenförmiger Anordnung.

d. *Ovar in situ*. Es ist klein, das bindegewebige Stroma herrscht vor. Neben den vielen Primär- und Sekundärfollikeln bestehen nur wenige aber zystisch erweiterte Tertiärfollikel. Luteinisierte Zellen oder corp. lut. sind nicht sicher nachzuweisen. Das nebenan liegende Tubenstück hat sekretorisch aktive, hochzylindrische Schleimzellen, im Gegensatz zum Tubenstück in der Milz.

### 3. *Kastration nach Auftreten des ersten Oestrus.*

Tötung 2 Wochen nach der Kastration.

a. *Vagina*. Sie zeigt keine Abweichungen von der eines normalen Tieres. Kleine runde Schleimzellen, die nicht zahlreich sind, beginnen sich auf dem verhornenden Plattenepithel aufzubauen.

b. *Uterus*. Die tubulären Drüsen sind geschlängelt und zu kleinen Zysten erweitert. Überall herrscht starke Hyperämie. Cervix und corpus besitzen aktives Schleimepithel.

c. *Milzimplantation*. Die Follikel bilden Zysten. Die Luteinzellen beginnen atrophisch zu schrumpfen. Die Verteilung der Follikel und corp. lut. bietet das gewöhnliche Bild.

### 4. *Tötung eine Woche nach dem ersten Oestrus.*

a. *Vagina*. Sie besitzt Plattenepithel ohne Hornlamellen. Abweichend vom normalen Bild ist nur die übermässig entwickelte Ring- und Quermuskelschicht.

b. *Uterus*. Die tubulären Drüsen sind teilweise mit Sekret gefüllt, selten zystisch erweitert. Die übrigen Befunde entsprechen denen der Vagina.

*c. Milzimplantation.* Einige Follikel weisen einen leicht erweiterten Follikularraum auf. Das Ovar gleicht im Ganzen einem normalen, ausser einer gewissen Seltenheit der corp. lut. und Thekaluteinzellen.

*Zusammenfassung:* Vagina, Uterus und Milzimplantation der nicht injizierten, bis zum ersten unprovozierten Oestrus gelangten Tiere entsprechen den normalen, ausser einer gewissen Hypertrophie der Muskulatur. Ebenso verhält sich das Ovar in situ wie ein normales.

In den Milzimplantationen der injizierten Tiere dagegen wuchert das Stroma stark, Follikel und corp. lut. gehen zurück und zwar ohne Unterschied in bezug auf injiziertes Material (Praeglandol und Prolan). Dies steht im Gegensatz zu den Befunden im Ovar in situ, das je nach Art des injizierten Materials reagiert.

## V. «Lipschütz»-Operation und Praeglandol Dauer 3 Wochen

### 1. Starke Dosierung.

Makroskopisch bemerkt man eine Atrophie sämtlicher Genitalorgane, die stärker ausgeprägt ist bei hoher Dosis.

*a. Vagina.* Das Lumen ist voll von Leukozyten, Schleim und kernhaltigen Epithelien. Die niedrigen, zylindrischen Schleimzellen reihen sich geradlinig und ruhig aneinander. Die Schleimhautfalten ragen wenig vor. Das Bindegewebe ist schwach durchblutet; es bildet nur schmale Streifen bis zur angrenzenden atrophischen und bindegewebsreichen Muskulatur.

*b. Uterus.* Er fällt auf durch den Reichtum an Bindegewebe und relativ schmaler Muskelschicht. Die Blutversorgung ist spärlich. Die ruhige Schleimhaut hat eine geradeverlaufende, basale Kernanordnung.

*c. Milzimplantation.* Die corp. lut. und Thekaluteinzellen fehlen vollständig, ebenso die Tertiärfollikel. Dagegen sind sehr viele Primordial- und Sekundärfollikel zu sehen. Überall hat sich das bindegewebige Stroma vermehrt. Man findet auch viele atretische Follikelüberreste mit schrumpfenden Zysten. Diese Gebilde sind aber klein und erreichen kaum die Grösse eines Sekundärfollikels. (Abb. 11)

### 2. Schwache Dosierung.

*a. Vagina.* Das Schleimepithel ist hochzylindrisch, die Faltenbildung etwas verstärkt. Darunter nimmt das Epithel den Charakter eines beginnenden Plattenepithels an. Das Lumen ist gefüllt mit eitrigem Sekret. Bindegewebe und Muskulatur nehmen einen breiten Raum ein.

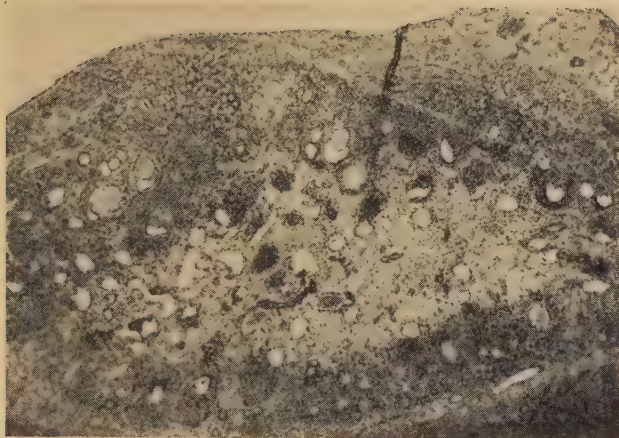


Abb. 11:

Milzimplant.  
«Lipschütz»-  
Operation und  
Praeglandol  
stark während  
3 Wochen.  
Viele Primor-  
dial- und  
atretische  
Follikel.  
Fibrosis bes.  
in der Mitte.  
Vergr. 4,4×2

*b. Uterus.* Er bietet ein ähnliches Bild wie beim Tier mit starker Dosis. Nur ist das schleimbildende Epithel höher und die Muskulatur weniger vom Bindegewebe durchsetzt, auch die Durchblutung überall besser.

*c. Milzimplantation.* Es treten wieder Tertiärfollikel auf von gewöhnlicher Grösse. Das Bindegewebe ist immer noch stark vertreten. Die Zahl der Primordialfollikel ist zurückgegangen.

*Zusammenfassung:* Bei Vagina, Uterus und Milzimplantation ist auffällig die bei höherer Dosis von Praeglandol auftretende Atrophie der Gewebe, die bei niedrigerer Dosis schwächer wird. Daneben ist der Befund an der Milzimplantation zu beachten: Vermehrung der Primordialfollikel, Wucherung des Bindegewebes; auch diese schwächt sich ab bei kleinerer Dosis.

## VI. «Lipschütz»-Operation und Anteron Dauer 3 Wochen

Makroskopisch erscheinen die Genitalorgane der Tiere mit starker Dosis leicht hypertrophisch, die mit schwacher Dosis eher hypotrophisch.

### 1. Starke Dosierung.

*a. Vagina.* Die Faltenbildung ist reichlich, das Stroma ödematös gelockert. Die schleimbildende Epithelschicht wird abgestossen, darunter erscheint dickes, verhornendes Plattenepithel.

*b. Uterus.* Die tubuläre Drüsenschicht hat sich erheblich verbreitert. Die Falten werden plump und breit, ihr Stroma ist hyperämisch gequollen. Das Schleimepithel hingegen bleibt kubisch.

c. *Milzimplantation*. Das ovarielle Stroma ist auf schmalste Bindegewebsbrücken zusammengedrängt durch die überwuchernden grossen Thekaluteinzellen. Follikel sind selten zu sehen, dagegen Ova häufiger. Die Luteinzellen sind besonders gross und hell, desgleichen ihr Kern, in dem die Kernsubstanz feinkörnig verteilt ist. (Abb. 12)

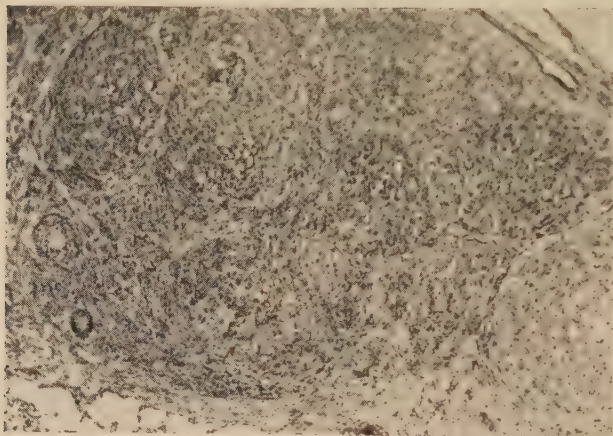


Abb. 12:  
Milzimplant.  
«Lipschütz»-  
Operation und  
Anteron stark  
während  
3 Wochen.  
Ovar ganz angefüllt mit  
grossen hellen  
Luteinzellen.  
Vergr. 10,0×2

## 2. Schwache Dosierung

a. *Vagina*. Das Epithel ist wieder aus zwei Schichten zusammengesetzt: der oberen schleimbildenden, mit mehrschichtigen zylindrischen Zellen, der unteren mit Plattenepithel, das aber noch keine Anzeichen von Verhornung erkennen lässt. Das Lumen ist ausgefüllt von dicken Falten.

b. *Uterus*. Er zeigt das gleiche Bild wie beim Tier mit starker Dosis, nur ist die Drüsenschicht nicht dermassen verbreitert, sondern gleicht darin eher einem Kontrolltier.

c. *Milzimplantation*. Es überwiegen zwar die lutematösen Elemente, doch sind auch Follikel, u. a. vollentwickelte, grosse Tertiärfollikel zu sehen. (Abb. 13)

## Zusammenfassung:

Vagina und Uterus der Tiere mit starker Dosis neigen zur oestrusähnlichen Reaktion und leichter Hypertrophie, während bei niedriger Dosis keine Hypertrophie zu erkennen ist.

Die Milzimplantationen zeigen den Unterschied zwischen starker und schwacher Dosis deutlich: bei hoher Dosis nehmen die corp. lut. und

Thekaluteinzellen vollständig überhand, bei niedriger Dosis überwiegen die Tertiärfollikel, die nur teilweise kleinzystisch werden.

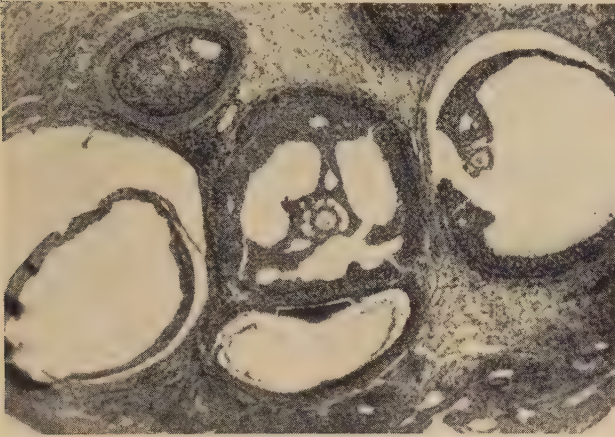


Abb. 13:  
Milzimplant.  
«Lipschütz»-  
Operation und  
Anteron  
schwach wäh-  
rend 3 Wochen.  
Follikelzysten,  
teilweise lutei-  
nisiert.  
Vergr. 4,4×2

## VII. «Lipschütz»-Operation und Prolan Dauer 3 Wochen

Makroskopisch sind die Genitalorgane hypertrophisch. Das in die Milz implantierte Ovar erscheint gelblich und zystisch.

### 1. Starke Dosierung.

*a. Vagina.* Die wuchtige Faltenbildung lässt nur ein schmales Vaginal-lumen frei. Das Schleimepithel beginnt sich abzustossen, ein Plattenepithel, das schon dünne Hornlamellen trägt, kommt von unten nach. Die Submukosa zeigt stärkste ödematöse Auflockerung, ist breit entwickelt und ausserordentlich gefässreich. Die Muskelschicht hat sich verstärkt.

*b. Uterus.* Die Cervix weist Zeichen stärkster Sekretion auf. Das Epithel des Uterus besteht aus hochzylindrischen, schmalen Zellen. Die tubulären Drüsen sind unregelmässig erweitert. Auffallend ist der Gefässreichtum des mächtigen inneren Muskelringes.

*c. Milzimplantation.* Die Thekaluteinzellen im Stroma sind stark vertreten. Alle grösseren Follikel wandeln sich in Luteinzysten um, so dass eigentliche Follikelzellen selten zu sehen sind. Das Stroma besteht nur noch aus schmalen, gepressten Strängen. (Abb. 14)

### 2. Schwache Dosierung. (Abb. 15)

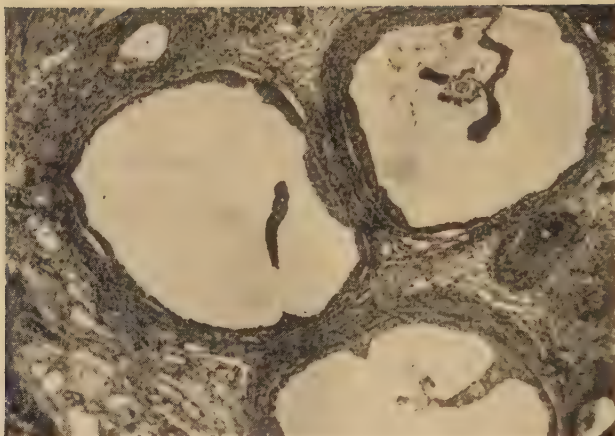


Abb. 14:  
Milzimplant.  
«Lipschütz»-  
Operation und  
Prolan stark  
während  
3 Wochen.  
Vollständige  
lutematöse  
Umwandlung  
der Follikel-  
wände.  
Vergr. 4,4×2

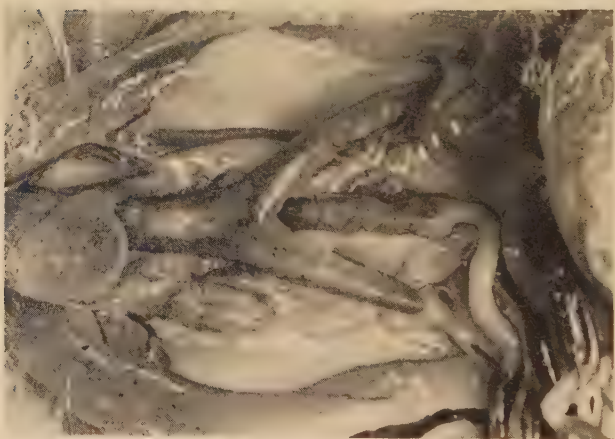


Abb. 15:  
Genitalorgane  
eines  
«Lipschütz»-  
Tieres.  
Während  
3 Wochen  
Prolan  
schwach.  
Hypertrophie.  
ca. nat. Grösse.

*a. Vagina.* Sie zeigt schwächere Faltenbildung und beginnende Verhornung des Plattenepithels. Im Ganzen ist die Vagina vergrößert.

*b. Uterus.* Er bietet ein ähnliches Bild wie beim Tier mit starker Dosis. Die Breite der Muskelschichten ist aber weniger beträchtlich.

*c. Milzimplantation.* Corp. lut. sind keine vorhanden, sondern nur vereinzelt in Umwandlung zu Luteinzellen begriffene Zellen im Stroma. Fast überall bemerkt man Primordialfollikel, Sekundär- und Tertiärfollikel; letztere zystisch erweitert. Das Stroma ist reichlich entwickelt.

### *Zusammenfassung:*

Die Befunde dieser Gruppe sind am wenigsten einheitlich was die Genitalien betrifft. Einwandfrei besteht eine Hyperämie und sekretorische Aktivität. Die Zunahme der Muskulatur wie beim reinen «Lipschütz»-Tier scheint weniger gesichert.

Die Milzimplantationen der mit starker Dosis behandelten Tiere lassen eine lutematöse Umwandlung des ganzen Ovars klar erkennen, während die schwache Dosis kaum Luteinzellen hervorzubringen vermag.

## **VIII. Hypophysektomie**

### **Tötung nach 11 Wochen.**

Man beobachtet am lebenden Tier eine verminderte Lebhaftigkeit und ein Pfeiffen mit schwächerem und verändertem Laut. Das Haarkleid ist brüchig und spröde.

Makroskopisch sind Vagina und Uterus der mit Choriongonadotropin behandelten Tiere deutlich dicker und fester, aber doch noch unter der Norm. Im Abdomen finden sich dicke Fettpolster. Vagina und Uterus der nicht gespritzten Tiere sind klein, schlaff und fast durchsichtig dünn.

#### *1. «Lipschütz»-Operation und Choriongonadotropin (Ciba No. 5390).*

*a. Vagina.* Sie besitzt einen kubisch-zylindrischen Schleimepithelaufbau. Die Falten sind wenig entwickelt und grob, die Muskelschicht ist schwach ausgebildet.

*b. Uterus.* Die Cervix entspricht ganz der eines normalen juvenilen Tieres. Das Epithel ist niederzylindrisch, das Lumen schmal. Die Uterushörner weisen teils gewundene tubuläre Drüsen auf, deren Lumen mit Sekret gefüllt ist. Der Uterus ist im Ganzen etwas stärker entwickelt als die Vagina.

*c. Milzimplantation.* Das Ovar hat selten Tertiärfollikel, dafür aber reichlich Sekundär- und besonders Primordialfollikel. Hin und wieder glaubt man Zellen zu sehen, die in Umwandlung zu Thekaluteinzellen begriffen sind. Sichere Luteinzellen oder sogar corp. lut. sind nicht anzutreffen.

#### *2. Unilaterale Ovariektomie und Ovarimplantation.*

*a. Vagina.* Sie ist im Gesamtbild ausserordentlich klein. Der innere Muskelring ist bis auf wenige Muskelfaserzüge verschwunden. Das Lumen ist weit und von den kurzen, derben und unregelmässigen Falten begrenzt. Das niedere Zylinderepithel besitzt geradlinige Reihen von Kernen.

b. *Uterus*. Er ist sehr klein und schlank und zeigt alle Zeichen der Inaktivität.

c. *Milzimplantation*. Bemerkenswert sind die vielen zystischen Follikelatresien und Reste von Follikeln, sichtbar als Klumpen von interstitiellen Zellen. Es liegen noch einige Primordialfollikel zerstreut. Die übrigen Follikel sind klein und nicht zahlreich. Das Bindegewebe tritt hervor. Es sind nirgends Thekaluteinzellen anzutreffen.

d. *Ovar in situ*. Im Gesamteindruck hat es sich nur wenig verkleinert. Man begegnet jeder Follikelgrösse, doch am wenigsten den Primordialfollikeln. Neben zystischen findet man auch nicht-zystische Follikel, aber immer ohne irgendwelche Tendenz zur Luteinisierung der Zellen. Das bindegewebige Stroma nimmt nicht mehr Platz ein als bei den Kontrolltieren. Die Durchblutung ist reichlich.

#### *Zusammenfassung:*

Während die sehr starke Atrophie von Vagina und Uterus beim Tier mit Choriongonadotropin sich erheblich vermindert, ja sich weitgehend dem juvenilen Kontrolltier angleicht, tritt sie beim nicht gespritzten Tier mit erhöhter Deutlichkeit hervor. In den Milzimplantationen treten nirgends corp. lut. auf, auch nicht beim Choriongonadotropin-Tier. Die Follikel zeigen Atresie, doch keine Wucherung des umgebenden Stromas. Wieder bestätigt sich die frühere Beobachtung, dass die Milzimplantation viel leichter fibrös entartet als das Ovar in situ.

Das Ovar in situ ist charakterisiert durch die vielen atretischen Follikel; das Bindegewebe nimmt aber nicht zu. Luteinzellen sind nicht zu sehen.

## **B. Verschiedene Befunde**

1. *Hypophyse*. Die Hypophyse wird quer zur Längsachse in Serien zu 4  $\mu$  geschnitten und der Schnelfärbung nach Wallart unterzogen. Es stellt sich aber bei der histologischen Untersuchung heraus, dass eine Beurteilung nicht möglich ist. Wohl sind in den meisten Präparaten  $\alpha$ ,  $\beta$  und  $\gamma$  Zellen zu unterscheiden, aber die Anfärbarkeit der entsprechenden Zellgruppen, vielleicht auch die Güte der Farblösung oder die Einheitlichkeit in der Schnittdicke sind zu verschieden, als dass man die Zellen genau differenzieren könnte, oder doch wenigstens die Auszählung der Zellen ein klares Resultat erwarten liesse. Als Einziges darf vergleichend zu der parallelen Arbeit von Fischer<sup>6)</sup> gesagt werden, dass die  $\beta$ -Zellen in der

vorliegenden Untersuchung juveniler Tiere viel häufiger sind als bei den erwachsenen MS. Vielleicht wird eine nochmalige genaue Färbung und Auszählung später unternommen. So bleibt das Gewicht der Hypophyse das zuverlässigste Kriterium, wobei immer noch offen bleibt, ob ein erhöhtes Gewicht wirklich eine Vermehrung der Zellen und verstärkte Sekretion bedeutet, oder nur eine hydropische Schwellung und Degeneration darstellt.

Die Befunde habe ich in zwei Tabellen zusammengestellt.

Tabelle I zeigt die durchschnittliche Gewichtszunahme von schwacher zu starker Dosis der drei Präparate. Die Zunahme beträgt überall ca. 2 mgr. Das Körpergewicht bleibt bei Anteron und Prolan gleich, während die starke Dosis von Prägländol das Körpergewicht erheblich zu senken vermag, d. h. diese Tiere kommen nur schwach über das Anfangskörpergewicht hinaus. Tötung aller Tiere erfolgt nach der 3. Woche.

Tab.I

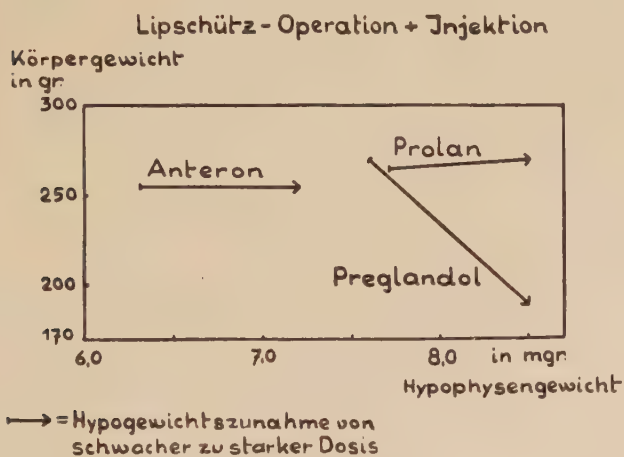
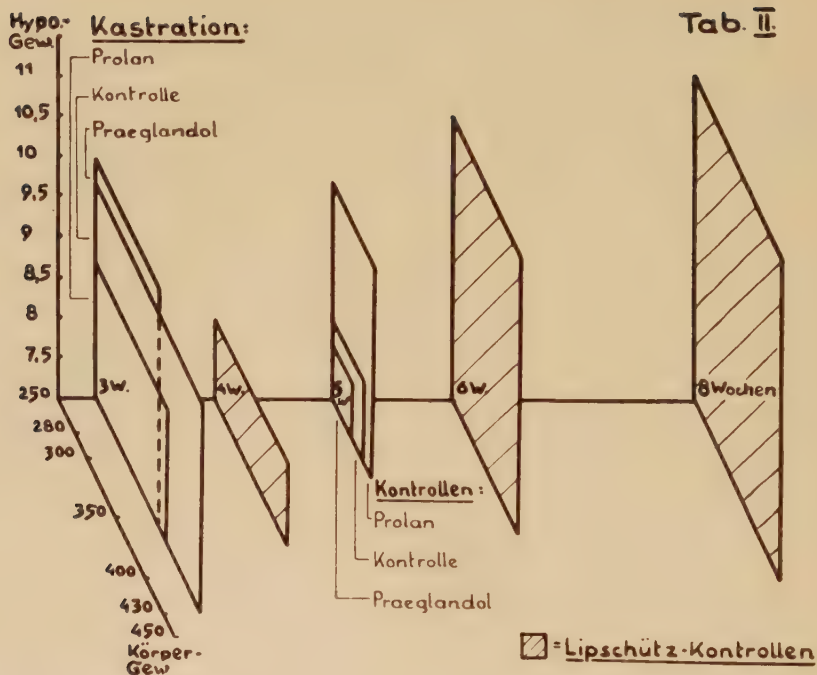


Tabelle II stellt die Hypophysengewichte der Kontrollen, der nur «Lipschütz»-operierten Tiere und der Kastraten dar. Da nicht alle Tiere gleich lang im Versuch standen, muss die Zeit, d. h. das Wachstum der juvenilen Tiere auch berücksichtigt werden. Aus diesem Grunde wurde eine dreidimensionale Darstellung versucht. Beim «Lipschütz»-Kontrollversuch wird die Hypophyse nach 2 Wochen nicht gewogen, so dass nur die Gewichte der nach 4, 6, 8 Wochen getöteten Tiere existieren.



Bei den Kontrollen juv. Genitalorgane wird der Durchschnittswert der 4 und 6 Wochen im Versuch stehenden Tiere gewählt in der Meinung, sie würden ausgeprägtere Resultate ergeben.

a. Bei der Kastration steigt das Körpergewicht am höchsten, ebenfalls das Hypophysengewicht, wenn man die Versuchsdauer berücksichtigt. Das Hypophysengewicht des Prolan-Tieres ist um 1 mgr. niedriger.

b. Das Hypophysengewicht der «Lipschütz»-Tiere bewegt sich in der Größenordnung der unbehandelten juvenilen Kontrollen und erreicht in der 8. Woche, zugleich mit dem ersten oëstrusähnlichen Vaginalabstrich, die Werte ausgewachsener Tiere. Vielleicht würde bei einer höheren Anzahl von Versuchstieren doch ein feiner Unterschied zu den Kontrolltieren in Erscheinung treten.

c. Was die Kontrolltiere betrifft, so steigt das Hypophysengewicht beim operationsfähigen juvenilen (170 gr.) von ca. 3 mgr. auf 8 mgr. Beim Prolantier steigt es rascher und höher, so dass z. B. MS. No. 94 nach der 6. Woche auf 11 mgr. Hypophysengewicht kommt.

d. Die Gruppe D, unilaterale Ovariectomie und Milzimplantation, gleicht sich ganz den Kontrolltieren an, so dass eine Aufführung der Gewichte nicht nötig ist.

2. *Körpergewicht*. Es verliert leider seine Bedeutung als Altersangabe bei den Prægländoltieren, weil diese durchwegs ein gleichbleibendes, fallendes oder nur sehr wenig steigendes Körpergewicht zeigen, im Gegensatz zu den Kontroll- und Prolan-Tieren. Dagegen ist die Betrachtung der Körpergewichtszunahme an und für sich nicht uninteressant.

### *Tabelle III.*

Durchschnittliche Körpergewichtszunahme pro Woche Versuchsdauer.

Kontrolle juv. Genitalorgane

|                                     |          |
|-------------------------------------|----------|
| unbehandelt . . . . .               | 20 gr.   |
| Prolan stark . . . . .              | 18 gr.   |
| Prægländol schwach . . . . .        | 12 gr.   |
| «Lipschütz» als Kontrolle . . . . . | 20,1 gr. |

Bds. Ovariectomie

|                              |          |
|------------------------------|----------|
| unbehandelt . . . . .        | 21,7 gr. |
| Prolan stark . . . . .       | 25 gr.   |
| Prægländol schwach . . . . . | 17 gr.   |

Unilaterale Ovariectomie und Milzimplantation

|                              |         |
|------------------------------|---------|
| Prolan stark . . . . .       | 28 gr.  |
| Prægländol schwach . . . . . | 6,6 gr. |

«Lipschütz»-Operation

|                      |        |
|----------------------|--------|
| Prægländol . . . . . | 16 gr. |
| Anteron . . . . .    | 23 gr. |
| Prolan . . . . .     | 21 gr. |

Die Gewichtszunahme der kastrierten Tiere dürfte etwas höher sein als obenstehende Zahlen es angeben, weil für die Kastration nur Tiere mit relativ hohem Körpergewicht zur Verfügung stehen und das Wachstum dann nicht mehr so stark ist. Das Gleiche, wenn auch in verringertem Masse gilt von den «Lipschütz»-Tieren, die als Kontrollen gebraucht werden.

Die durchschnittliche Gewichtszunahme pro Woche beträgt 20 gr. Wie zu erwarten ist sie nach Kastration deutlich, nach der «Lipschütz»-Operation nicht wesentlich erhöht. Vergleicht man die Werte der operierten mit denen der nicht operierten Tiere, so muss auch in Betracht gezogen

werden, dass das Gewicht nach jeder Operation sinkt und erst in ca. einer Woche wieder aufgeholt ist, und dass die operierten Tiere deswegen eher einen zu niedrigen Wert anzeigen. Anteron und besonders Prolan begünstigen die Gewichtszunahme, Prägländol dagegen bedeutet für jedes Tier eine verminderte Zunahme, wenn nicht ein Gleichbleiben auf dem Anfangswert. Den ausserordentlich niederen Wert des Prägländol-Tieres nach unilateraler Ovariectomie und Milzimplantation betrachte ich als zufälligen Befund.

Die Gewichtszunahme führe ich nicht allein auf Fettansatz und evtl. vermehrte Ascitesbildung zurück (die ja beim MS. immer reichlich ist), sondern auch auf verstärktes Wachstum.

3. *Eintritt des ersten Oestrus.* Unter erstem Oestrus wird nicht nur das eindeutige Schollenstadium im Vaginalabstrich verstanden, sondern auch das massive Auftreten von kernlosen Epithelien, die noch vermischt sind mit kleinen Mengen Schleim, einigen Leukozyten und kernhaltigen Epithelien. Nur so kann man die nach «Lipschütz» operierten Tiere mit-erfassen. Trotz diesem prooestrusähnlichen Befund im Abstrich ist histologisch ein einwandfreier Oestrus nachzuweisen.

*Tabelle IV. Eintritt des ersten Oestrus*

|                                       | MS. Nr. | Woche<br>im Versuch | Gewicht | Behandlung   |
|---------------------------------------|---------|---------------------|---------|--------------|
| Kontrolle juv. Genitalorgane          | 828     | 6                   | 350 gr. | ohne Injekt. |
| «Lipschütz»-Kontrolle                 | 292     | 4                   | 300 gr. | ohne Injekt. |
| „ „                                   | 235     | 7                   | 325 gr. | ohne Injekt. |
| „ „                                   | 823     | 8                   | 410 gr. | ohne Injekt. |
| Bds. Ovariectomie                     | —       | —                   | — —     | — —          |
| Unilat. Ov. ektomie u. Milzimplantat. | 229     | 3                   | 250 gr. | Prol. st.    |
| „ „                                   | 270     | 3                   | 365 gr. | ohne Injekt. |
| „ „                                   | 813     | 4                   | 420 gr. | ohne Injekt. |
| „ „                                   | 261     | 4                   | 370 gr. | ohne Injekt. |
| „ „                                   | 262     | 6                   | 310 gr. | ohne Injekt. |
| „ „                                   | 281     | 6                   | 395 gr. | ohne Injekt. |
| „ „                                   | 268     | 7                   | 345 gr. | ohne Injekt. |
| «Lipschütz»-Operation                 | —       | —                   | — —     | Prägländol   |
| „ „                                   | —       | —                   | — —     | Anteron      |
| „ „                                   | 294     | 3                   | 255 gr. | Prol. schw.  |
| „ / ausser Versuch                    | 265     | 2                   | 220 gr. | Anteron st.  |

Aus Tabelle IV ist ersichtlich, dass nur einmal ein vorzeitiger Oestrus auftrat bei MS. 265 mit Anteron stark. Man kann demnach nicht auf ein früheres Reifwerden der mit Præglandol behandelten juv. Tiere schliessen, wie es wahrscheinlich gewesen wäre; auch starke und schwache Dosis bleiben ohne Einfluss auf den Reifegrad. Viele Tiere erreichen ein bedeutend höheres Gewicht ohne einen Oestrus zu bekommen. Nach der Kastration erhält man weder mit Prolan noch mit Præglandol einen oëstrusähnlichen Abstrich.

4. *Vaginalabstriche*. Die juvenilen Tiere bieten im Abstrich ein Bild, das dem Dioëstrus der reifen Tiere entspricht und nur etwas mehr Schleim aufweist. Die Præglandol-, Anteron- und Prolanbehandlung sind im Abstrich nicht im geringsten zu erkennen oder voneinander zu unterscheiden.

Die «Lipschütz»-Tiere, mit oder ohne Injektion, zeigen gesamthaft einen charakteristischen Abstrich: Isolierte kernhaltige Epithelien zur Hauptsache, dazwischen einige Leukozyten, wenig Schleim und vereinzelt Schollen. Dieser Befund ist sehr ähnlich beim erwachsenen Tier.

Nach Kastration wird bei allen Tieren das Sekret eitrig.

Bei den hypophysektomierten Tieren können die Körpergewichte und Vaginalabstriche nicht geprüft werden, da sie auswärts in Pflege sind.

Mit der stärkeren Wirkung des Follikelhormons, kenntlich am Pro-östrusbild des Abstriches, geht bei fast allen Tieren eine Vergrösserung und Schwellung der Brustwarzen und Labien einher. Die Vagina, die beim juvenilen Tier verklebt ist, öffnet sich dann mehr oder weniger.

5. *Zustand der Tiere*. Er ist befriedigend. Nur eine Besonderheit ist zu erwähnen: die Mikrosporidie, die gegen Ende der Versuche beim Tierbezug von auswärts eingeschleppt wird und sich besonders an Augenlider und Ohren lokalisiert und dann Haut wie Organe zerstört. Da sie übertragbar ist, müssen die Tiere der Gruppe D vorzeitig abgetan werden.

Einzelne Tiere fressen sich gegenseitig am Ort der Injektion an, besonders bei Præglandolinjektion und nach längerer Fütterungspause. Die sich bildenden eitrigen Krusten müssen entfernt werden, darunter wird desinfiziert, der Defekt zusammengenäht und mit Jod und Mastix bestrichen.

Die Aethernarkose wird besonders von den kleinen Tieren weniger gut ertragen; es stirbt durchschnittlich jedes 8. Tier während der Operation. Dazu kommt der exitus aus unbekannter Ursache während der Versuchs-

dauer, so dass der Ausfall ca. 15 bis 18 Tiere ausmacht. Die Hypophysectomie gestaltet sich bei den MS. sehr schwierig. Von den 12 operierten Tieren bleiben nur 5 am Leben.

## BESPRECHUNG

Die vorliegende Arbeit ist in viele und verschiedene Untersuchungsgruppen aufgeteilt; dadurch bedingt sich die relativ kleine Zahl von Versuchstieren einer Gruppe. Die Ergebnisse sind darum nur mit entsprechender Einschränkung zu verwerten und geben vor allem einen Anhaltspunkt über Fragestellungen in späteren Versuchen. Sie sind als Basisversuche zu werten.

### 1. «Lipschütz»-Operation als Kontrolle.

Trotzdem zur Zeit der Vorreife das Wachstum von Uterus und Vagina stärker ist als im juvenilen Stadium, beginnt die Umbildung der Genitalorgane zum Bild des erwachsenen «Lipschütz»-Tieres schon in den ersten Wochen nach der Operation und verläuft erst später rasch ansteigend bis zum Auftreten einer typischen oestrusähnlichen Reaktion zur Zeit der Reife nach 7 bis 8 Wochen.

Mit der Entwicklung der Genitalorgane geht die Ausbildung der zystischen Follikel parallel; diese Follikel treten also nicht erst in der Vorreife auf wie die Luteinzysten. Ob die Ausbildung von Luteinzellen beim juvenilen Tier ebenfalls an eine gewisse Zeitdauer gebunden ist, indem ja die Luteinzellen beim erwachsenen Tier erst nach ca. 6 Wochen (beim juv. Tier nach 5—6 Wochen) zu beobachten sind, oder ob die Hypophyse erst in der Vorreife Luteinisierungshormon auszuschütten vermag, kann aus der kurzen Versuchsreihe nicht entschieden werden. Es besteht die Wahrscheinlichkeit, dass die juvenile Hypophyse nicht erst plötzlich vor der Reife Luteinisierungshormon ausschüttet, sondern schon im juvenilen Stadium langsam aber kontinuierlich steigend dies tut, aber erst in der Reife den Schwellenwert erreicht, der den Genitalzyklus ermöglicht. Auch ist nicht einzusehen, warum die Luteinisierung des Ovars, ausgehend von der Hypophyse, im juvenilen wie im reifen «Lipschütz»-Tier nicht von den gleichen qualitativen Bedingungen abhängen sollte.

Die Tatsache, dass das Implantationsovar des juv. Tieres bei weitem nicht die Grösse des Milzovars eines reifen Tieres erreicht, kann einerseits an der Unterfunktion der Hypophyse liegen, im Sinne eines zu

niederen Schwellenwertes; oder kann andererseits auf die mangelnde Funktionstüchtigkeit des juv. Ovars zurückgeführt werden. Es wäre nicht uninteressant zur Klärung dieser Fragen den juvenilen Tieren reife Ovarien zu implantieren.

Es ist verständlich, dass sich die in die Milz implantierten Ovarien der hypophysektomierten Tiere zurückbilden, wie es auch normale Ovarien in situ tun. Das Wachstum der Primär- und Sekundärfollikel ist zunächst am wenigsten gestört. Es werden zuerst corp. lut. und Tertiärfollikel atretisch. Die Primordialfollikel bieten auch hier der Atrophie am längsten Widerstand.

Es darf ausdrücklich festgestellt werden, dass das Ovar beim «Lipschütz»-Tier in der Milz erhalten bleibt, trotz der Kastration im juvenilen Alter (1 Ovar ist entfernt und die Hormone des anderen werden in der Leber grösstenteils zerstört). Darf man daraus schliessen, dass der Anstoss zur Reifung des juvenilen Tieres nicht vom Ovar ausgeht, sondern von einem anderen innersekretorischen Organ? Diese Folgerung liegt ziemlich nahe.

Mit dem Überwiegen des bindegewebigen Stromas im Milzovar gleich nach der Operation geht eine Atrophie der Genitalorgane einher. Dass die Primordialfollikel vorherrschen in diesem Stadium, ist wahrscheinlich durch ihre stärkere Resistenz gegenüber der atrophierenden Tendenz des Ovars zu erklären.

## *2. Prolan.*

Die starke Dosis von Prolan hat nur sehr geringe Wirkung bei den Kastraten im Vergleich zu den normalen Kontrolltieren. Die «Lipschütz»-Tiere nehmen eine Mittelstellung ein zwischen Kastraten und Kontrollen. Dies würde besagen, dass zur vollen Wirkungsentfaltung des Prolans die Ovartätigkeit nötig ist und die Mittelstellung der «Lipschütz»-Tiere auf eine nur partielle Inaktivierung der ovariellen Hormone in der Leber zurückzuführen wäre, weil ja bei gleicher Dosis Prolan die vaginale und uterine Schleimhaut des «Lipschütz»-Tieres sekretorisch viel aktiver ist als beim Tier ohne Ovar. Dies wird auch verständlich, wenn man das vollständig luteinisierte Implantationsovar betrachtet.

Die Genitalorgane der hypophysektomierten Tiere mit der Dosis Prolan, die meiner Dosis «stark» entspricht, reagieren darauf eher weniger als die Kastraten. Eine Schlussfolgerung ist aber nicht erlaubt, weil die

hypophysektomierten Tiere ein anderes Präparat während viel längerer Dauer erhielten.

Die schwache Dosis von Prolan wird nur beim «Lipschütz»-Tier angewandt, bei welchem sie die Bildung der zystischen Follikel nicht hinten zu halten vermag. Ob mit etwas höherer Dosis die Grösse der Follikel und die Luteinisierung hätte zum normalen Bild eines Kontrolltieres gebracht werden können, bleibt fraglich.

### 3. *Anteron.*

Es wird nur den «Lipschütz»-Tieren während 3 Wochen verabreicht. Der Unterschied im Ovar zwischen starker und schwacher Dosis ist ähnlich wie beim Prolan-Tier. Bei starker Dosis beherrschen corp. lut. und Thekaluteinzellen vollkommen das Bild, bei schwacher Dosis tritt der «Lipschütz»-Charakter mit den zystischen Follikeln mehr hervor. Dabei erreichen einige Follikel die gleiche Grösse wie sie einem beim erwachsenen Kontrolltier begegnet.

Die schwache Dosis vermag also am ehesten die bekannten Veränderungen des «Lipschütz»-Ovars dem normalen Ovar anzugleichen, soweit dies aus den wenigen Versuchen ersichtlich ist. Dass makroskopisch die Genitalorgane bei starker und besonders bei schwacher Dosis den normalen Genitalien weitgehend ähnlich werden, spricht auch dafür.

### 4. *Prægländol.*

Alle mit Prægländol behandelten Tiere zeigen eine mehr oder weniger ausgesprochene Atrophie der Genitalorgane. Zur Erklärung kann ich drei Gründe anführen:

Einmal ist Prægländol ein Extrakt aus Rinderhypophyse, die nach Loe b (1932)<sup>14)</sup> und Guyén ot (1933)<sup>7)</sup> beim MS. eine hemmende Wirkung auf das Follikelwachstum und die Bildung von corp. lut. atretica ausüben sollen. Ferner ist Prægländol neben den gonadotropen auf 150 thyreotrope MS. Einheiten standardisiert, so dass die Atrophie des gesamten Tieres und damit auch der Ovarien zum Teil sicher eine Folge der erhöhten Tätigkeit der Thyreoidea ist. Lange bevor ich den ersten Sektionsbefund hatte, konnte ich z. B. beobachten, wie sich die Tiere nach der Operation auffällig ruhig verhielten, schnell atmeten und wie durch den verstärkten Herzschlag das ganze Tier erschüttert wurde. Endlich ist Prægländol das einzige Praeparat in ölicher Lösung und zur subc. Injektion am wenigsten geeignet. Dea nes ly (1933)<sup>5)</sup> betrachtet das zwar nicht als schwerwiegenden Faktor.

Es wird allen Tieren nur die schwache Dosis injiziert, ausgenommen den nach «Lipschütz» operierten. Bei den Kontrollen bietet Uterus und Vagina auch nach 6 Wochen Behandlung atrophische Zeichen an Schleimhaut und Muskulatur. Im Ovar fehlt jede Luteinisierung, dafür nimmt das Stroma einen breiten Platz ein.

Bei den kastrierten Tieren kann nach Injektion von Prägländol keine Wirkung erkannt werden. Bei den «Lipschütz»-Tieren treten nach starker Dosis die Follikel in den Hintergrund, das Stroma wuchert stark. Die schwache Dosis lässt die «Lipschütz»-Befunde deutlicher zum Vorschein kommen. Die Vermehrung der Primordialfollikel betrachte ich nur als eine scheinbare im Verhältnis zu den seltenen Follikeln und der wahrscheinlich erhöhten Resistenz der Primordialfollikel gegen die Atrophie.

##### *5. Unilaterale Ovariectomie und Milzimplantation.*

Wenn Prolan stark oder Prägländol schwach injiziert wird, verhalten sich Vagina, Uterus und Ovar in situ gleich wie bei den Kontrollen. Anders dagegen das Implantationsovar. Dieses macht zwischen Prägländol und Prolan kaum einen Unterschied, d. h. es ist bei beiden Präparaten bindegewebig überwuchert, die Thekaluteinzellen sind selten, die Follikel meist atretisch.

Dieses Bild ändert sofort, sobald man das Ovar in situ auch entfernt und nur das in die Milz implantierte Ovar dem Tiere belässt, also die «Lipschütz»-Operation vornimmt. Dann reagiert das Implantationsovar auf die verschiedenen Präparate (siehe oben). Die Tatsache der Atrophie des implantierten Ovars, wenn das andere in situ belassen wird, lässt sich vielleicht durch erschwerte Lebensbedingungen nach der Implantation erklären; das Ovar in situ würde in diesem Fall die Funktionen des implantierten übernehmen. Diese Ansicht geht in gleicher Richtung wie die Angaben von Lipschütz (1928), wonach 1 Ovar oder ein Teil eines Ovars gleich viel Follikel produziert wie zwei Ovarien. Dafür spricht auch das vom Ovar abhängige Verhalten von Vagina und Uterus der Tiere mit verschiedenen Injektionen: Beim Prägländol-Tier Atrophie, beim Prolan-Tier Hypertrophie.

Aus Versehen wurde das Ovar in situ der nach dem ersten Oestrus getöteten Tiere nicht aufgehoben. Merkwürdigerweise zeigt das Implantationsovar nach dem ersten Oestrus keine atrophierende Tendenz, sondern geht im Zyklus des Ovars in situ mit. Leider veranlasste eine Mikrosporie

ein vorzeitiges Unterbrechen des Versuches, so dass aus dieser Versuchsanordnung keine Schlüsse gezogen werden dürfen.

#### 6. Hypophysengewichte.

Sie sind verständlicherweise am höchsten bei den Kastraten. Die «Lipschütz»-Tiere als Kontrollen standen am längsten im Versuch. Mit der ersten oestrusähnlichen Reaktion erreicht die Hypophyse ungefähr das Gewicht des erwachsenen Tieres. Diese Befunde fielen aus wie vor auszusehen war.

Bei den normalen Kontrollen vergrößert das Prolan das Hypophysengewicht stark, während es beim Präglanol-Tier nieder ist; das Prolan-Tier der Kontrolle verhält sich ähnlich wie in der Frühschwangerschaft. Umgekehrt vermag das Prolan beim kastrierten Tier die Folgen der Kastration zu mindern, indem es Hypophysen- und Körpergewicht, verglichen mit den unbehandelten Kastraten senkt.

Das Präglanol hat bei Kastraten wie bei den normalen Kontrollen keinen wesentlichen Einfluss auf das Hypophysengewicht. Merkwürdigerweise erhöht es aber das Hypophysengewicht der «Lipschütz»-Tiere von schwacher zu starker Dosis in dem genau gleichen Grössenverhältnis wie das Prolan (vergl. Tab. I und II). Dafür finde ich keine Erklärung.

Die Körpergewichtszunahme bei verschiedenen Versuchsgruppen bestätigt nur die frühere Angabe der Atrophie der Tiere mit Präglanolinjektion.

Der Eintritt des Oestrus kann durch kein Präparat beschleunigt werden. Dass unter der unilat. Ovariectomie und Milzimplantation so viele Tiere mit Oestrus sind, ist daraus zu erklären, dass ich für diesen Versuch absichtlich etwas schwerere Tiere wählte, um den ersten Oestrus bald zu erreichen.

#### 7. Hypophysektomie.<sup>16)</sup>

a. «Lipschütz»-Tiere und Prolan. Bei einer Gabe von Choriongonadotropin, die meiner Dosis «Prolan stark» entspricht, ist die Atrophie des Genitalschlauches schon makroskopisch geringer als ohne Injektion. Sie erreicht aber nicht den Stand eines gleichbehandelten normalen Tieres, was zeigt, wie bedeutend nicht nur das Ovar, sondern noch mehr die Hypophyse für den Zustand der Genitalorgane ist. Der Uterus, weniger die Vagina, erinnern mikroskopisch an das beim normalen Tier gewohnte

Bild. Im Gegensatz dazu das implantierte Ovar, dessen Tertiärfollikel äusserst selten, die Primordialfollikel aber häufig sind; wahrscheinlich wegen ihrer grösseren Resistenz. Sichere Thekaluteinzellen sind nirgends anzutreffen. Der «Lipschütz»-Charakter dieser Tiere fällt demnach ganz dahin.

*b. Unilaterale Ovariektomie und Milzimplantation.* Wie an anderer Stelle erwähnt, neigt auch hier das Implantationsovar viel stärker zu Follikelatresie und Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes, was die rein lokale Ursache der Ovaratrophie bestätigen würde. Dass nirgends eine Luteinisierung zu bemerken ist 11 Wochen nach der «Lipschütz»-Operation, weist doch darauf hin, dass die Hypophyse die Luteinisierung des Implantationsovars (neben der Follikelreifung) bewirkt.

---

## ZUSAMMENFASSUNG:

Unter verschiedenen Versuchsanordnungen wird die Hypophysen-Ovar-Beziehung juveniler weiblicher Meerschweinchen geprüft. Als Grundlage dient die Operation nach Lipschütz: Kastration und Ovarimplantation in die Milz.

Die beiden wichtigsten Gruppen sind:

Die Entwicklung des juvenilen, nach Lipschütz operierten Tieres, die langsam aber kontinuierlich ist bis zum typischen oestrusähnlichen Bild des reifen Tieres, das nach ca. 8 Wochen erreicht wird. Zu dieser Zeit sind wie beim erwachsenen Tier die ersten hämorrhagischen Luteinzysten zu beobachten. Der Unterschied zum erwachsenen Tier besteht darin, dass die Follikelzysten kleiner und die vaginale und uterine Hypertrophie geringer ist.

«Lipschütz»-Tiere mit Injektionen. Das Präglandol verwischt den «Lipschütz»-Charakter von Ovar, Vagina und Uterus bei starker Dosis vollständig, bei schwacher etwas weniger; es steht die Atrophie im Vordergrund. Die starke Dosis Prolan bringt eine sehr starke sekretorische Aktivität des Genitalschlauches hervor mit Luteinisierung des ganzen Ovars. Bei schwacher Dosis erscheint wieder die Follikelwirkung des «Lipschütz»-Tieres. Die schwache Dosis von Anteron, weniger die starke Dosis vermag das Ovar sowie Uterus und Vagina am weitgehendsten den normalen Kontrollen anzugleichen.

Es kommen noch einige interessante Einzelheiten zum Vorschein, die wohl nach weiteren Problemstellungen rufen, aber noch keine Schlussfolgerungen oder Deutungen erlauben.

Die sicher aufschlussreichen Ergebnisse an den hypophysektomierten Tieren können nicht verwertet werden, da der Ausfall an Tieren infolge der Ektomie zu gross war.

## LITERATUR-VERZEICHNIS

1. Biskind, G. R.: Endocr. 28:1941 (894)
2. Biskind and Shelesnyak: Endocr. 30:1942 (819)
3. Bomskov, Christian: Methodik der Hormonforschung 1939, 2. Band
4. Burrows, Harold: Biological Actions of Sex Hormones. 1945
5. Deanesly and Parkes: Note on the subcutaneous Absorption of Oils by Rats and Mice. Journal of Physiology 78:1933 (155)
6. Fischer, M.: Die Wirkung von Testosteron auf kastrierte Meer-schweinchen mit in die Milz implantiertem Ovar. 1950
7. Guyénot: Rev. suisse Zool. 40:217 (1933)
8. Heller, C. G., Emily J. Heller and Elmer L. Severinghaus: Endocr. 30:1942 (309)
9. Heller, C. G. and E. C. Jungk: Proc. soc. exp. biol. and med.: 65:1947 (152)
10. Jungk, E. C., C. G. Heller and W. O. Nelson: Proc. soc. exp. biol. and med. 65:1947 (148)
11. Lausen, H. D., C. G. Heller: Endocr. 21:1937 (735) + 23:1938 (479)  
Hoffmann und Anselmio: Wirkstoffe des Hypophysenvorderlappens 1941, 2. Teil
12. Lipschütz, A.: Nature, London 157:1946
13. Lipschütz, A., R. Iglénias, S. Bruzzzone, J. Ilbumerez and J. M. Pennaranda: Endocr. 42:1948 (662)
14. Loeb: Proc. soc. exp. Biol. und Med. 29:1932 (1128)  
Mileff, A.: Recherches sur l'histophysiologie normale et pathologique de la muqueuse vaginale 1939
15. Romeis: v. Möllendorfs Handbuch der mikr. Anatomie Bd. VI/3 1940 Berlin, Springer  
Selye, H.: Textbook of Endocr. 1947
16. Swezy, Olive: Ovogenesis and its Relation to the Hypophysis 1933
17. Tschopp, E.: Helv. Physiol. Acta. 5, 406—411 (1947)  
Wattenwil, Hubert von: Tierexp. Untersuchungen über langdauernde Follikelhormonappl. und die hormonale Tumorentstehung 1944 (61 und 146)
18. Zondek, B.: Skandin. Archiv f. Physiol. 70:1934 (133)  
Zondek, B.: Hormone des Ovariums und des Hypophysenvorderlappens 1935

# INHALTS-ÜBERSICHT

|                                                                                                               |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Einleitung . . . . .                                                                                          | 5  |
| Frühere Arbeiten . . . . .                                                                                    | 6  |
| Fragestellung . . . . .                                                                                       | 8  |
| Methodik . . . . .                                                                                            | 8  |
| 1. Versuchsanordnung . . . . .                                                                                | 8  |
| 2. Behandlung der Tiere . . . . .                                                                             | 10 |
| 3. Kontrolle des Körpergewichtes und des Vaginalabstriches . . . . .                                          | 11 |
| 4. Organuntersuchung . . . . .                                                                                | 11 |
| 5. Kritik der Methoden . . . . .                                                                              | 12 |
| Ergebnisse . . . . .                                                                                          | 13 |
| A. Makroskopische und histologische Sektionsbefunde . . . . .                                                 | 13 |
| I. Kontrolle der juvenilen Genitalorgane ohne Inj. und mit Inj. von Prolan und Praeglandol . . . . .          | 13 |
| II. «Lipschütz»-Operation als Kontrolle . . . . .                                                             | 16 |
| III. Beidseitige Ovariectomie ohne Inj. und mit Inj. von Prolan und Praeglandol . . . . .                     | 20 |
| IV. Unilaterale Ovariectomie und Ovarimplantation ohne Inj. und mit Inj. von Prolan und Praeglandol . . . . . | 21 |
| V. «Lipschütz»-Operation und Praeglandol . . . . .                                                            | 24 |
| VI. «Lipschütz»-Operation und Anteron . . . . .                                                               | 25 |
| VII. «Lipschütz»-Operation und Prolan . . . . .                                                               | 27 |
| VIII. Hypophysektomie bei Ovarimplantation und einseitiger oder beidseitiger Ovariectomie . . . . .           | 29 |
| B. Verschiedene Befunde . . . . .                                                                             | 30 |
| 1. Hypophyse . . . . .                                                                                        | 30 |
| 2. Körpergewicht . . . . .                                                                                    | 33 |
| 3. Eintritt des ersten Oestrus . . . . .                                                                      | 34 |
| 4. Vaginalabstriche . . . . .                                                                                 | 35 |
| 5. Zustand der Tiere . . . . .                                                                                | 35 |
| Besprechung . . . . .                                                                                         | 36 |
| 1. «Lipschütz»-Operation als Kontrolle . . . . .                                                              | 36 |
| 2. Prolan . . . . .                                                                                           | 37 |
| 3. Anteron . . . . .                                                                                          | 38 |
| 4. Praeglandol . . . . .                                                                                      | 38 |
| 5. Unilaterale Ovariectomie und Milzimplantation . . . . .                                                    | 39 |
| 6. Hypophysengewichte . . . . .                                                                               | 40 |
| 7. Hypophysektomie . . . . .                                                                                  | 40 |
| Zusammenfassung . . . . .                                                                                     | 42 |
| Literatur . . . . .                                                                                           | 43 |



